

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **57149217 A**

(43) Date of publication of application: **14.09.1982**

(51) Int. Cl **A61K 9/00**
// A61K 9/22

(21) Application number: **56033761**

(22) Date of filing: **11.03.1981**

(71) Applicant: **KAKEN PHARMACEUT CO LTD**

(72) Inventor: **OGINO TAKASHI**

KONO KENJI

YAMADA YOSHITSUGU

(54) **SLOW-RELEASING PHARMACEUTICAL PREPARATION**

(57) Abstract:

PURPOSE: To provide a pharmaceutical preparation having improved slow-releasing property, by using a water-soluble polymer and carrageenan in addition to the main drug component.

CONSTITUTION: The slow-releasing pharmaceutical preparation is prepared by compounding a main drug component with a water-soluble polymer such as hydroxypropyl methyl cellulose and carrageenan preferably gelatinizable with water. The amounts of the poly-

mer and the carrageenan are preferably 5W 40wt% and 10W70wt%, respectively, and the effective life of the drug action can be controlled by adjusting the contents of both additives. When the life of the drug action is enlogated, the number of the administration times can be reduced. Since there is no remarkable increase of the drug concentration in blood, the side effects can be lowered. Even a hardly water-soluble drug can be absorbed in high efficiency, since th pharmaceutical preparation dissolves in the digestive tracts. Accordingly, the present preparation is especially suitable for a hardly water-soluble drug having a water solubility of $\leq 1\text{g}/100\text{ml}$.

COPYRIGHT: (C)1982,JPO&Japio

JP57149217

Publication Title:

SLOW-RELEASING PHARMACEUTICAL PREPARATION

Abstract:

Abstract of JP57149217

PURPOSE:To provide a pharmaceutical preparation having improved slow-releasing property, by using a water-soluble polymer and carrageenan in addition to the main drug component. **CONSTITUTION:**The slow-releasing pharmaceutical preparation is prepared by compounding a main drug component with a water-soluble polymer such as hydroxypropyl methyl cellulose and carrageenan preferably gelatinizable with water. The amounts of the polymer and the carrageenan are preferably 5- 40wt% and 10-70wt%, respectively, and the effective life of the drug action can be controlled by adjusting the contents of both additives. When the life of the drug action is enlogated, the number of the administration times can be reduced. Since there is no remarkable increase of the drug concentration in blood, the side effects can be lowered. Even a hardly water-soluble drug can be absrobed in high efficiency, since th pharmaceutical preparation dissolves in the digestive tracts. Accordingly, the present preparation is especially suitable for a hardly water-soluble drug having a water solubility of $\leq 1\text{g}/100\text{ml}$. Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

Courtesy of <http://v3.espacenet.com>

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭57-149217

⑤ Int. Cl.³
A 61 K 9/00
// A 61 K 9/22

識別記号 庁内整理番号
7057-4C
7057-4C

⑬ 公開 昭和57年(1982)9月14日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 4 頁)

⑭ 持続放出性医薬製剤

8号科研化学株式会社内

⑯ 特 願 昭56-33761

⑰ 発 明 者 山田義次

⑱ 出 願 昭56(1981)3月11日

東京都文京区本駒込2丁目28番

⑲ 発 明 者 荻野尚

8号科研化学株式会社内

東京都文京区本駒込2丁目28番
8号科研化学株式会社内

⑳ 出 願 人 科研化学株式会社

東京都文京区本駒込2丁目28番
8号

㉑ 発 明 者 河野健治

東京都文京区本駒込2丁目28番

㉒ 代 理 人 弁理士 小林正雄

明 細 書

発明の名称

持続放出性医薬製剤

特許請求の範囲

1. 主剤としての医薬のほかに水溶性高分子物質及びカラギーナンを含有する持続放出性医薬製剤。
2. 水溶性高分子物質の含有量が5～40重量%であることを特徴とする、特許請求の範囲第1項に記載の製剤。
3. カラギーナンの含有量が10～70重量%であることを特徴とする、特許請求の範囲第1項に記載の製剤。

発明の詳細な説明

本発明は、改良された持続放出性を有する医薬製剤に関する。

医薬品の中には投与後に急激に吸収されて医薬の血中濃度が著しく高まることにより副作用

が発現したり、代謝、排泄等が速いために作用時間が短く、満足すべき治療効果が得られないものがある。この点を改善するために、消化液に不溶なマトリックス例えばワックス中に医薬を分散させた製剤、あるいは消化液に不溶な被膜の透過性を利用して、持続的に医薬を放出させる製剤が開発されている。しかしこれらの製剤は消化管内で崩壊しないため、医薬の溶出は拡散による一次溶出となる。またこれらの製剤中の医薬は完全には溶出されず、特に水に難溶な医薬は吸収効率が低いという欠点がある。

また消化管内のpHに依存する持続放出性製剤が知られているが、消化管内のpHは個人差が大きく、また同一個人でも日内変動の大きいことが知られており、放出速度の制御が困難である。一般に持続的に放出する製剤としては、一定時間内に一定量の医薬を溶出する零次の溶出性を示し、かつ消化管内で完全に溶出する製剤が好ましいが、このような製剤は知られていない。

本発明者らは、これらの点について研究を重

ねた結果、水溶性高分子物質及びカラギーナンを配合することにより、優れた持続放出性製剤が得られることを見出した。

本発明は、主剤としての医薬のほかに水溶性高分子物質及びカラギーナンを含有する持続放出性医薬製剤である。

本発明において、医薬の持続時間は、水溶性高分子物質及びカラギーナンの量を変えることにより適宜に調節することができる。水溶性高分子物質含量が5～40重量%である場合、ならびにカラギーナン含量が10～70重量%である場合は、零次に近い溶出性を示し、特に優れている。

本発明の医薬製剤を用いることにより、薬効の持続時間を長くすることができ、薬剤の投与回数を削減することができる。また薬物血中濃度の著しい上昇が起らないため、副作用を低減することができる。更に本発明の医薬製剤は消化管内で溶解するので、水に難溶な医薬でも吸収効率が低下することはない。

ルプロマジン、塩酸ブプラノロール等があげられる。医薬1gを溶解するために必要な水の量が100ml以上である難溶性医薬の場合に、本発明は特に好適である。

本発明の製剤を製造するには、主剤としての医薬に水溶性高分子物質及びカラギーナンを、所望により適宜の結合剤、賦形剤及びその他の補助物質を用いて混合する。次いでこの混合物を直接粉末圧縮法、乾式顆粒圧縮法、湿式顆粒圧縮法等の手段を利用して錠剤、カプセル剤、顆粒剤、丸剤等の剤形に製剤化することができる。

実施例 1

プログルミド	30g
乳 糖	35g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	15g
カラギーナン	20g

前記の成分にイソプロピルアルコール中の3%ヒドロキシプロピルセルロース溶液45mlを加え、スピードニーダーを用いて練合する。練合

カラギーナンは天然の紅藻類から抽出して得られる多糖類であつて、主としてガラクトース又はその硫酸エステルのナトリウム塩及びカルシウム塩を含む。原藻の種類、処理及び抽出方法により、種類が分かれるが、特に水ゲル化性を有するものが好ましい。

本発明において水溶性高分子物質としては、例えばポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール等が単独又は配合して用いられる。ポリビニルアルコールの場合は、そのけん化度が70～95%のものが好ましい。

本発明の製剤中の主剤とされる医薬としては、例えばインドメタシン、フェナセチン、ジアゼパム、プログルミド、スピロノラクトン、ニフェジピン、ジゴキシン、ピラピタール、クロラムフェニコール、グリセオフルビン、エリスロマイシン、塩酸イソプロテレノール、塩酸クロ

物を50℃で乾燥したのち篩別し、顆粒剤とする。

実施例 2

実施例1により製造した顆粒に、ステアリン酸マグネシウム0.3gを混合し、打錠機により1錠417mg（プログルミド120mg）の錠剤とする。

実施例 3

プログルミド	30g
乳 糖	5g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	15g
結晶セルロース	20g
カラギーナン	30g
ステアリン酸マグネシウム	0.3g

前記の成分を混合し、直接打錠により1錠412mg（プログルミド120mg）の錠剤とする。

実施例 4

ニフェジピン	10g
乳 糖	15g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	15g

結晶セルロース	20g
ポリビニルアルコール	10g
カラギーナン	30g

前記の成分にイソプロピルアルコール中の3%ヒドロキシプロピルセルロース溶液45mlを加え、スピードニーダーを用いて練合する。練合物を50℃で乾燥したのち篩別し、顆粒とする。この顆粒にステアリン酸マグネシウム0.3gを混合し、打錠機により1錠102mg(ニフエジビン10mg)の錠剤とする。

実施例5

塩酸イソプロテレノール	10g
乳糖	25g
結晶セルロース	15g
ポリビニルアルコール	20g
カラギーナン	30g

前記の成分にイソプロピルアルコール中の3%ヒドロキシプロピルセルロース溶液40mlを加え、スピードニーダーを用いて練合する。この練合物を50℃で乾燥したのち篩別し、顆粒

カラギーナン	65g
--------	-----

前記の成分にイソプロピルアルコール中の3%ヒドロキシプロピルセルロース溶液45mlを加え、スピードニーダーを用いて練合する。この練合物を50℃で乾燥したのち篩別し、顆粒とする。この顆粒にステアリン酸マグネシウム0.3gを混合し、打錠機により1錠201mg(ニフエジビン20mg)の錠剤とする。

実施例9

インドメタシン	20g
結晶セルロース	30g
ポリビニルピロリドン	10g
カラギーナン	40g
ステアリン酸マグネシウム	2g

前記の成分を混合し、直接打錠により1錠191mg(インドメタシン37.5mg)の錠剤とする。

試験例1

米国薬局方20版〔711〕溶出試験の項、装置2のUSPパドル法により、溶出量を調べた。

剤とする。

実施例6

実施例5で製造した顆粒100gに、ステアリン酸マグネシウム0.3gを混合し、打錠機により1錠100mg(塩酸イソプロテレノール10mg)の錠剤とする。

実施例7

塩酸ブアラノール	15g
乳糖	20g
結晶セルロース	15g
ヒドロキシプロピルセルロース	20g
カラギーナン	30g
ステアリン酸マグネシウム	2g

前記の成分を混合し、直接打錠により1錠170mg(塩酸ブアラノール25mg)の錠剤とする。

実施例8

ニフエジビン	10g
結晶セルロース	20g
ポリビニルアルコール	5g

溶出液として蒸留水900mlを用い、液温を37℃に保ちながら一定時間ごとに吸光度法により定量して、溶出量を求めた。その結果を第1図に示す。

図中の線Ⅰは比較例としての公知速溶性錠剤に関するもので、この錠剤は1錠中にプログルミド120mg、乳糖227mg、ヒドロキシプロピルメチルセルロース62mg及びステアリン酸マグネシウム1mgを含有する。線Ⅱは実施例2により得られた1錠417mg(プログルミド含量120mg)の錠剤、線Ⅲは実施例3により得られた1錠417mg(プログルミド含量120mg)の錠剤の場合を示す。

試験例2

実施例4により得られた1錠102mg(ニフエジビン含量10mg)の錠剤を用い、試験例1と同様にして溶出試験を行つた。その結果を第2図に示す。

これらの試験結果から、本発明の錠剤は溶出時間に関係なく、零次に近い溶出率を示し、か

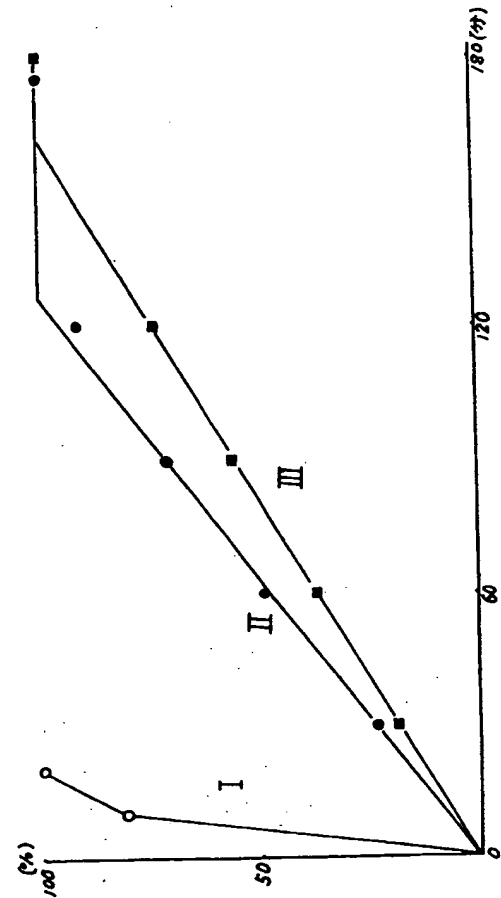
つ主薬はほとんど完全に溶出することが知られる。

図面の簡単な説明

図面は錠剤の溶出試験の結果を示すグラフであつて、第1図中の線Ⅰは比較例、線Ⅱ及びⅢは本発明のプログルミド製剤、第2図中の線Ⅳは本発明のニフェジピン製剤の場合を示す。

出願人 科 研 化 学 株 式 会 社
代理人 弁 理 士 小 林 正 雄

第1図



第2図

